

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-201241

(43)Date of publication of application : 18.07.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/717

A61K 31/79

A61K 47/22

A61P 27/04

(21)Application number : 2002-305355

(71)Applicant : ROHTO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 21.10.2002

(72)Inventor : KAN YOSHIO
SETO TADASHI

(30)Priority

Priority number : 2001323645

Priority date : 22.10.2001

Priority country : JP

(54) OPHTHALMIC COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for stably retaining the viscosity of an ophthalmic composition containing a cellulose derivative and a polyvinyl compound or respective salts thereof, and to provide the ophthalmic composition with its viscosity stably retained by formulating xanthines together with the cellulose derivative and the polyvinyl compound or the respective salts thereof.

SOLUTION: This ophthalmic composition with its viscosity stably retained comprises the cellulose derivative, the polyvinyl compound or the respective salts thereof, and the xanthines (e.g. caffeine, theophylline, theobromine, proxyphylline, pentoxiphylline) and aspartic acid or a salt thereof.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-201241

(P2003-201241A)

(43) 公開日 平成15年7月18日 (2003.7.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/717		A 6 1 K 31/717	4 C 0 7 6
31/79		31/79	4 C 0 8 6
47/22		47/22	
A 6 1 P 27/04		A 6 1 P 27/04	

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2002-305355(P2002-305355)
(22) 出願日 平成14年10月21日 (2002.10.21)
(31) 優先権主張番号 特願2001-323645(P2001-323645)
(32) 優先日 平成13年10月22日 (2001.10.22)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000115991
ロート製薬株式会社
大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(72) 発明者 韓 吉男
大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート
製薬株式会社内
(72) 発明者 瀬戸 忠史
大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート
製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼科用組成物

(57) 【要約】

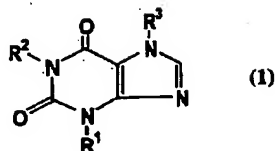
【課題】 セルロース誘導体、ポリビニル化合物またはこれらの塩を含有する眼科用組成物の粘度を安定に保持する方法を提供することにある。また、セルロース誘導体、ポリビニル化合物またはこれらの塩とともに、キサンチン類を配合して粘度が安定に保持された眼科用組成物を提供することにある。

【解決手段】 キサンチン類 (カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、プロキシフィリン、ペントキシフィリンなど) とアスパラギン酸またはその塩を含有することによって、セルロース誘導体、ポリビニル化合物またはこれらの塩を含有する眼科用組成物の粘度を安定に保持することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 a) 式 (1)

【化 1】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なっているもよく、それぞれ、水素原子又は置換されてもよいアルキル基を示す)で表される化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物、および

b) セルロース誘導体、ポリビニル化合物およびこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物を含有することを特徴とする眼科用組成物。

【請求項 2】 a) 請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物、

b) セルロース誘導体、ポリビニル化合物およびこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物、および

c) 非イオン性界面活性剤、及びエデト酸もしくはその薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物を含有することを特徴とする眼科用組成物。

【請求項 3】 a) 請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物、

b) ポリビニル化合物およびこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物、

c) 非イオン性界面活性剤を少なくとも 1 種、および
d) エデト酸もしくはその薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物を含有することを特徴とする眼科用組成物。

【請求項 4】 25℃での粘度が 1.2 mPa・s 以上 20.0 mPa・s 以下である請求項 1 乃至 3 に記載の眼科用組成物。

【請求項 5】 請求項 1 記載の式 (1) の化合物が、カフェイン、ペントキシフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、テオプロミン、プロキシフィリンである請求項 1 乃至 4 に記載の眼科用組成物。

【請求項 6】 セルロース誘導体が、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースである請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 7】 ポリビニル化合物が、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルアルコールである請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 8】 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類である請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 9】 点眼剤、コンタクトレンズ用剤、洗眼剤である請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 10】 pH が 4.0 ~ 10.0 である請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載の眼科用組成物。

【請求項 11】 請求項 1 記載の式 (1) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも 1 種の化合物を含有することによって、セルロース誘導体、ポリビニル化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも 1 種の化合物を含有する眼科用組成物の粘度を安定化する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、セルロース誘導体、ポリビニル化合物またはこれらの薬理学的に許容される塩を含有する眼科用組成物に関する。また、本発明は、眼科用組成物の粘度を安定に保持する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 眼組織に適用される眼科用組成物においては、生物学的利用能を高めるために、結膜嚢内滞留性を改善する必要がある。そこで、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドンなどを配合して眼科用組成物に粘性をもたせる製剤設計が行われている。また、ドライアイ、言い換えると、涙液の質的または量的な異常により引き起こされた角結膜上皮障害に対して、人工涙液を捕うことで症状を緩和する簡便な治療方法がある。そもそも涙液中には粘性成分が含まれているので、ドライアイの治療に用いられる人工涙液型点眼薬には、上記したようなメチルセルロース等を涙液に含まれる粘液成分の代用として配合している。そうすることによって、より自然の涙液に近い点眼薬を調製することができ、結膜嚢内滞留性の改善も伴ってドライアイ治療効果が期待できるのである。

【0003】 ところで、セルロース誘導体やポリビニル系化合物によってもたらされるドライアイ症状の緩和効果や結膜嚢内滞留性の改善効果といった有用な効果は、主としてこれらの化合物を含有することによって組成物に付与された粘性に起因している。そこで、眼科用組成物においては、適度な粘度の設定及び所望の設定粘度の長期安定的な保持が重要である。しかしながら、セルロース誘導体やポリビニル系化合物によって付与される組成物の粘性は、光や熱によって徐々に変動してしまい、

長期的に目的にあわせて設計された粘度を安定に保持することは困難であった。上記のように粘度を保持することは、セルロース誘導体やポリビニル系化合物を含有する眼科用組成物における重要な課題であったが、いまだ十分な解決がなされてはいない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、セルロース誘導体やポリビニル系化合物を含有した眼科用組成物を設定した粘度に長期間にわたり保持する方法、及びその方法を利用した眼科用組成物を提供することにある。

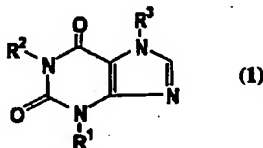
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的を達成するために鋭意検討の結果、セルロース誘導体やポリビニルピロリドン化合物を含有する眼科用組成物において、式(1)で表される化合物又はこれらの塩を含有することによって粘度を安定に保持することができるとともに、さらに非イオン性界面活性剤、またはエデト酸もしくはその塩を含有することによって粘度を長期的に安定に保持された眼科用組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は下記(I)～(X)に掲げる眼科用組成物である：

(I) i) 式(1)

【化2】



(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なっているもよく、それぞれ、水素原子又は置換されてもよいアルキル基を示す)で表される化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物、および

ii) セルロース誘導体、ポリビニル化合物およびこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有することを特徴とする眼科用組成物、(II) i) (I)記載の式(1)で表される化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物、

ii) セルロース誘導体、ポリビニル化合物およびこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物、および

iii) 非イオン性界面活性剤、及びエデト酸もしくはその薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有することを特徴とする眼科用組成物、(III) i) (I)記載の式(1)で表される化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩の中から選

れる少なくとも1種の化合物、

ii) ポリビニル化合物およびこれらの薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物、

iii) 非イオン性界面活性剤を少なくとも1種、および

iv) エデト酸もしくはその薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有することを特徴とする眼科用組成物、(IV) 25℃での粘度が1.2mPa・s以上20.0mPa・s以下である請求項(I)乃至(III)に記載の眼科用組成物、(V)

(I)に記載の式(1)の化合物が、カフェイン、ベントキシフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、テオブロミン、プロキシフィリンである請求項(I)乃至(V)に記載の眼科用組成物、(VI) セルロース誘導体が、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースである請求項(I)乃至(V)のいずれかに記載の眼科用組成物、(VII) ポリビニル化合物が、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルアルコールである請求項(I)乃至(VI)のいずれかに記載の眼科用組成物、(VIII) 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類である請求項(I)乃至(VII)のいずれかに記載の眼科用組成物、(IX) 点眼剤、コンタクトレンズ用剤、装着液、眼軟膏剤である請求項(I)乃至(VIII)のいずれかに記載の眼科用組成物、(X) pHが4.0～10.0である請求項(I)乃至(IX)のいずれかに記載の眼科用組成物。

(I)に記載の式(1)の化合物が、カフェイン、ベントキシフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、テオブロミン、プロキシフィリンである請求項(I)乃至(V)に記載の眼科用組成物、(VI) セルロース誘導体が、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースである請求項(I)乃至(V)のいずれかに記載の眼科用組成物、(VII) ポリビニル化合物が、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルアルコールである請求項(I)乃至(VI)のいずれかに記載の眼科用組成物、(VIII) 非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類である請求項(I)乃至(VII)のいずれかに記載の眼科用組成物、(IX) 点眼剤、コンタクトレンズ用剤、装着液、眼軟膏剤である請求項(I)乃至(VIII)のいずれかに記載の眼科用組成物、(X) pHが4.0～10.0である請求項(I)乃至(IX)のいずれかに記載の眼科用組成物。

【0007】さらに、本発明は、下記(XI)に掲げる安定化する方法である：(XI) (I)に記載の式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有することによって、セルロース誘導体、ポリビニル化合物及びこれらの薬理学的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有する眼科用組成物の粘度を安定化する方法。なお、本明細書中、特に言及しない限り、%はw/v%を意味するものとする。また、本明細書中でコンタクトレンズとは、ハード、酸素透過性ハード、ソフト等のあらゆるタイプのコンタクトレンズを包含する意味とする。

【0008】

【発明の実施の形態】前記式(1)で表される化合物において、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル基などのC₁₋₆アルキル基(特にC₁₋₄アルキル基)が例示できる。好ましいアルキル基には、メチル基及びエチル基が含まれる。

【0009】これらのアルキル基は、置換基、例えば、ハロゲン原子(塩素、臭素、フッ素原子など)、ヒドロ

キシル基、アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、ブトキシ基などのC₁₋₄アルコキシ基など）、アリーールオキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基（C₁₋₄アルコキシカルボニル基など）、アリーールオキシカルボニル基、アシル基（ホルミル、アセチル、プロピオニル基などのC₁₋₄アルキルカルボニル基、ベンゾイル基などのアリーールカルボニル基など）、ニトロ基、アミノ基、N-置換アミノ基（モノ又はジC₁₋₄アルキルアミノ基など）、シアノ基などを有していてもよい。

【0010】前記式（1）で表される化合物は薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容される塩として使用できる。薬理学的又は生理学的に許容できる塩としては、例えば、有機酸塩（例えば、乳酸塩、酢酸塩、酪酸、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩、パルミチン酸、ステアリン酸など）、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、アミノ酸、トリピリジン、ピコリンなどの有機アミンとの塩など）、無機塩基との塩（例えば、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムなどの金属との塩など）などが例示できる。

【0011】前記式（1）で表される具体的な化合物としては、例えば、カフェイン、テオフィリン、オクストリフィリン、ダイフィリン、ジソブチルアミノベンゾイルオキシプロピルテオフィリン、テオブロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、ペントキシフィリンなどが挙げられる。好ましい化合物は、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、ペントキシフィリンなどであり、特にカフェインが好ましい。なお、カフェインには無水カフェインも含まれる。

【0012】これらの前記式（1）で表される化合物又はその塩（以下、これらを総称して「キサンチン類」ということもある）は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

【0013】さらに、前記式（1）で表される化合物は、他の化合物との混合物の形態で使用することもできる。このような混合物の例としては、例えば、カフェインと安息香酸ナトリウムとの混合物である安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェインとクエン酸との混合物であるクエン酸カフェイン、テオフィリンとエチレンジアミンとの混合物であるアミノフィリン、テオフィリンとアミノイソブタノールとの混合物であるブフィリン、テオブロミンとサリチル酸塩との混合物であるサリチル酸カルシウムテオブロミンやサリチル酸ナトリウムテオ

ロミン、テオブロミンと酢酸ナトリウムの混合物である酢酸ナトリウムテオブロミンなどが挙げられる。

【0014】本発明の眼科用組成物中におけるキサンチン類の使用量は、前記式（1）で表される化合物の種類によっても異なり、一概には規定できないが、通常、眼科用組成物中の前記式（1）で表される化合物又はその塩の濃度は、0.0001～10%程度の範囲から選択でき、好ましくは、0.001～10%、より好ましくは0.01～5、さらに好ましくは0.1～3%程度である。

【0015】本発明におけるセルロース誘導体、ポリビニル化合物、またはこれらの薬理学的に許容される塩は、水性組成物中において粘性を付与することが可能であれば、その種類に制限は無いが例示すれば、セルロース誘導体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロースなどを挙げることができ、ポリビニル化合物としては、ポリビニルアルコール及びその誘導体、ポリビニルピロリドン等のポリビニル高分子が例示できる。またこれらの薬理学的に許容される塩としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。ここで、薬理学的に許容される塩は、前記式（1）の化合物における例示と同様の塩が利用できる。

【0016】さらに、具体的には、本発明の組成物中で使用されるセルロース誘導体は、置換基の置換度や分子量に制限はないが、例えば、重量平均分子量0.5万～100万、好ましくは1万～50万、さらに好ましくは1万～10万程度のものが使用できる。また、平均置換度（またはエーテル化度）は、例えば、0.4～3.5、好ましくは0.6～2.8、さらに好ましくは0.7～1.8程度のものが使用できる。ポリビニルピロリドンは、1-ビニル-2-ピロリドンモノマーの繰り返し単位を含む高分子化合物であり、例えば、ポリビニルピロリドン K25、ポリビニルピロリドン K30、ポリビニルピロリドン K90等が例示できる。また、ポリビニルアルコールは、ケン化度制限されず部分ケン化物、完全ケン化物のいずれも利用できる。これらのセルロース誘導体、ポリビニル化合物、またはこれらの薬理学的に許容される塩は、市販のものをを用いることができ、これらの化合物を1種または2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0017】セルロース誘導体、ポリビニル化合物、またはこれらの薬理学的に許容される塩の眼科用組成物に対する使用量は、本発明の目的に応じて適宜設定することができ分子量や種類などによって異なるので一概に規定できないが、通常、セルロース誘導体の組成物中の濃度として、0.001～10%、好ましくは0.005

～5%、さらに好ましくは0.01～2%、特に好ましくは0.1～2%程度となるように使用することができる。ポリビニル化合物の使用量は、0.001～10.0%、好ましくは、0.01～5%となるように使用することができる。さらに詳細には、ポリビニルピロリドンの使用量は、グレード、重量分子量や種類などによって異なるので一概に規定できないが、0.001～10.0%、好ましくは0.01～5.0%、特に好ましくは0.05～5.0%で利用することができる。ポリビニルアルコールの使用量は、化合物の重量分子量や種類などによって異なるので一概に規定できないが、本発明の目的に応じて適宜設定することができるが、好ましくは、0.01～5%、特に好ましくは0.1～3%で利用することができる。

【0018】本発明における非イオン性界面活性剤は、通常当業者が眼科用組成物に利用しうるものを用いることができる。かかる非イオン性界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレン（以下、POEともいう。）-ポリオキシプロピレン（以下、POPともいう。）ブロックコポリマー（例えば、ブロックサマー407、ブロックサマー235、ブロックサマー188など）；モノラウリル酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート20）、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン（ポリソルベート80）、POEソルビタンモノステアレート（ポリソルベート60）、POEソルビタントリスステアレート（ポリソルベート65）などのPOEソルビタン脂肪酸エステル類；POE硬化ヒマシ油5、POE硬化ヒマシ油10、POE硬化ヒマシ油20、POE硬化ヒマシ油40、POE硬化ヒマシ油50、POE硬化ヒマシ油60、POE硬化ヒマシ油100などのPOE硬化ヒマシ油類；POE(9)ラウリルエーテルなどのPOEアルキルエーテル類；POE(20)POP(4)セチルエーテルなどのPOE・POPアルキルエーテル類；POE(10)ノニルフェニルエーテルなどのPOEアルキルフェニルエーテル類などが挙げられる。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。なかでも好ましくは、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、POEソルビタン脂肪酸エステル類、POE硬化ヒマシ油類であり、特に好ましくは、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60である。

【0019】非イオン性界面活性剤の眼科用組成物中における使用量は、界面活性剤の種類などによって異なるので一概に規定できないが、通常、0.0001～5重量%、0.001～1重量%、0.005～0.5重量%程度である。

【0020】本発明のエデト酸またはその薬理的に許容される塩としては、例えば、エデト酸（エチレンジアミン四酢酸、EDTA）、エチレンジアミン二酢酸（EDDA）、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、

N-（2-ヒドロキシエチル）エチレンジアミン三酢酸（HEDTA）などが例示できる。これらは、1種又は2種以上配合でき、薬理的に又は生理学的に許容される塩（例えば、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム等）として使用してもよい。なかでも好ましくは、エチレンジアミン四酢酸またはその塩であり、例えばエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物（以下、エデト酸ナトリウムともいう。）である。

【0021】エデト酸またはその塩の眼科用組成物での使用量は、分子量や種類などによって異なるので一概に規定できないが、その組成物中の濃度として、0.0001～1重量%、好ましくは0.001～0.5重量%、特に好ましくは、0.005～0.3重量%程度の使用量である。

【0022】本発明では、ポリビニル化合物、セルロース誘導体またはこれらの塩と、キサンチン類をともに含有することによって粘度が安定に保持され、さらに、非イオン性界面活性剤またはエデト酸もしくはその塩を含有することによって、粘度安定性がさらに改善された眼科用組成物が得られる。また、非イオン性界面活性剤及びエデト酸もしくはその塩を含有することによって、より改善効果が高い眼科用組成物が得られる。そのため、本発明の眼科用組成物は、ポリビニル化合物、セルロース誘導体またはこれらの塩に付与された粘度が長期間安定に保持されることによって、結膜嚢内滞留性の改善効果・ドライアイ緩和といった所望の有効性を長期間安定に維持することが可能となる。

【0023】本発明において、ポリビニル化合物、セルロース誘導体またはこれらの塩を含有した眼科用組成物は、所望の効果をj得るために適切な粘度を設定することができる。眼科用組成物の粘度は、眼粘膜に適用した時の差し心地（使用感）に多大な影響を与えることから、使用者に良好な差し心地（使用感）を付与しうる適度な粘度を設計し、処方することが重要である。適切な粘度を設定する場合において、眼科用組成物では好適には1.2mPa・s以上に保持して使用することが好ましい。例えば、1.2～20.0mPa・s、好ましくは、1.5～15.0mPa・s、特に好ましくは1.5～10mPa・s程度で利用することができる。粘度が1.2mPa・s以下であれば、ポリビニル化合物、セルロース誘導体またはこれらの塩の有用な効果を十分に発揮することができず、20.0mPa・s以上では、眼粘膜適用時のねばつきを生じやすくなる。

【0024】本発明の眼科用組成物は、発明の効果を利用するものであればその使用用途は特定されず、医薬品、医薬部外品、食品、雑品等の各種分野において利用することができる。例えば、点眼剤（ハードまたはソフトコンタクトレンズを装用中にも使用することができる点眼剤を含む、また、点眼薬ともいう。）、洗眼剤（ハ

ードまたはソフトコンタクトレンズを装用中にも使用することができる洗眼剤を含む。)、眼軟膏剤、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用剤(洗浄液、保存液、殺菌液、マルチパーパスソリューションなど)などが挙げられる。なかでも、点眼剤、洗眼剤、コンタクトレンズ用剤などの眼科用組成物に有用である。

【0025】本発明の眼科用組成物は、本発明の効果を妨げない限り、例えば、キサンチン類、セルロース誘導体、ポリビニル化合物またはこれらの塩に、種々の成分(薬理活性成分や生理活性成分を含む)を組み合わせて含有してもよい。このような成分の種類は特に制限されず、例えば、眼筋調節成分、充血除去成分、 α -アドレナリン作動薬成分、抗炎症薬成分、収斂薬成分、抗菌薬又は殺菌薬成分、ビタミン類、アミノ酸類、糖類、局所麻酔薬成分、ステロイド成分、抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分、多糖類またはその誘導体などが例示できる。本発明において好適な成分としては、例えば、次のような成分が例示できる。

【0026】眼筋調節成分：コリンエステラーゼ阻害剤(メチル硫酸ネオスチグミンなどの第4級アンモニウム化合物及びそれらの塩など)など、

充血除去成分：エピネフリン、エフェドリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、フェニレフリン、メチルエフェドリン及びそれらの塩など、

α -アドレナリン作動薬：例えば、イミダゾリン誘導体(ナファゾリン、テトラヒドロゾリンなど)、 β -フェニルエチルアミン誘導体(フェニレフリン、エピネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリンなど)、及びそれらの薬学上又は生理的に許容される塩(例えば、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、硝酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸エピネフリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリンなどの無機酸塩；酒石酸水素エピネフリンなどの有機酸塩など)など、

抗炎症薬成分：セレコキシブ(celecoxib)、ロフェコキシブ(rofecoxib)、インドメタシン、ジクロフェナク、プラノプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム(meloxicam)、イブシロン-アミノカプロン酸、ベルベリン、グリチルリチン酸、リゾチーム、サリチル酸メチル、アラントイン、および薬理的に許容される塩(例えば、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、ジクロフェナクナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸アンモニウム、塩化リゾチームなど)など、

収斂薬成分：亜鉛及びそれらの塩(例えば、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛)など、

抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分：例えば、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、イプロヘプチン、ケトチフェン、エメダスチン、クレマスチン、アゼラスチン、レボカバステチン、オロパタジン、クロモグリク酸、トラニラスト、アンレキサノクス、メキタジ

ン、ロラタジン(loratadine)、フェキシフェナジン(fexofenadine)、セチリジン(cetirizine)、イブジラスト、スプラタスト、ペミロラスト、及び薬理的に許容される塩(例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸イプロヘプチン、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、フマル酸クレマスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸レボカバステチン、塩酸オロパタジン、クロモグリク酸ナトリウムなど)など
 抗菌薬又は殺菌薬成分：例えば、スルホンアミド類(例えば、スルファメトキサゾール、スルフイソキサゾール、スルフイソミジン及び薬理的に許容される塩(スルファメトキサゾールナトリウム、スルフイソミジンナトリウムなど)、アクリノール、第4級アンモニウム化合物(例えば、ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、セチルピリジニウム)、及び薬理的に許容される塩(塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウムなど)、アルキルポリアミノエチルグリシン、ニューキノロン剤(ロメフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ノフロキサシン、塩酸シプロフロキサシンなど)、ビグアニド類(ポリヘキサメチレンビグアニド、クロルヘキシジン又はその塩など)、ベルベリン又はその塩、塩化ポリドロンウム、Glokil(商品名、ローディア社製)、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロライド、ポリ[オキシエチレン(ジメチルイミニオ)エチレン- (ジメチルイミニオ)エチレンジクロリド]、パラベン類(安息香酸メチル、アミノ安息香酸エチルなど)など、

ビタミン類：例えば、ビタミンA類[例えば、レチナール、レチノール、レチノイン酸、カロチン、デヒドロレチナール、リコピン及びその薬理的に許容される塩類(例えば、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノールなど)など]、ビタミンB類：例えば、チアミン、チアミンジスルフィド、ジセチアミン、オクトチアミン、シコチアミン、ビスイブチアミン、ビスペンチアミン、プロスルチアミン、ペンフォチアミン、フルスルチアミン、リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド、ピリドキシン、ピリドキサル、ヒドロキシコバラミン、シアノコバラミン、メチルコバラミン、デオキシアデノコバラミン、葉酸、テトラヒドロ葉酸、ジヒドロ葉酸、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチンアルコール、パントテン酸、パンテノール、ピオチン、コリン、イノシトールなど及びこれらの薬理的に許容される塩類(例えば、塩酸チアミン、硝酸チアミン、塩酸ジセチアミン、塩酸フルスルチアミン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサルカルシウム、塩酸ヒドロキシコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウムなど)、ビタミンC類[アスコルビン酸及び

その誘導体、エリソルビン酸及びその誘導体及びその薬理学的に許容される塩類（例えば、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムなど）など、ビタミンD類【例えば、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロタキステロール及びその薬理学的に許容される塩類など】など、ビタミンE類【例えば、トコフェロール及びその誘導体、ユビキノン誘導体及びその薬理学的に許容される塩類

（酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウムなど）など、その他のビタミン類【例えば、カルニチン、フェルラ酸、γ-オリザノール、オロチン酸、ルチン、エリオシトリン、ヘスペリジン及びその薬理学的に許容される塩類（塩化カルニチンなど）など】、アミノ酸類：例えば、ロイシン、イソイロイシン、バリン、メチオニン、トレオニン、アラニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、グリシン、アスパラギン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン、グルタミン酸、プロリン、チロシン、システイン、ヒスチジン、オルニチン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、グリシルグリシン、アミノエチルスルホン酸（タウリン）及びその薬理学的に許容される塩類（例えばアスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、塩酸システインなど）など、

糖類：単糖類（例えば、グルコースなど）、二糖類（例えば、トレハロース、ラクトース、フルクトースなど）、オリゴ糖類（例えば、ラクツロース、ラフィノース、プルランなど）、高分子糖類（例えば、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸など）およびその薬理学的に許容される塩類（例えば、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなど）、糖アルコール類（例えば、マンニトール、キシリトール、ソルビトールなど）など、

局所麻酔薬成分：リドカイン、オキシプロカイン、ジブカイン、プロカイン、アミノ安息香酸エチル、メプリルカイン、及びそれらの塩（塩酸リドカイン、塩酸オキシプロカインなど）など、

ステロイド成分：ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、及びそれらの塩など抗ヒスタミン薬成分又は抗アレルギー薬成分：例えば、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、イプロヘプチン、ケトチフェン、エメダスチン、クレマスチン、アゼラスチン、レボカバスチン、オロパタジン、クロモグリク酸、トラニラスト、アンレキサノクス、メキタジン、ロラタジン（loratadine）、フェキソフェナジン（fexofenadine）、セチリジン（cetirizine）、イブジラスト、スプラタスト、ペミロラスト、及び薬理学的に許容される塩（例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イプロヘプチン、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダ

スチン、フマル酸クレマスチン、塩酸アゼラスチン、塩酸レボカバスチン、塩酸オロパタジン、クロモグリク酸ナトリウムなど）など、

多糖類又はその誘導体：アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、キャロブガム、グアーガム、グアヤク脂、クインスシード、ダルマンガム、トラガント、ベンゾインゴム、ローカストビーンガム、カゼイン、寒天、アルギン酸、デキストリン、デキストラン、カラギーナン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、デンプン、ポリガラクトuron酸、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、エラスチン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など、

【0027】これらの成分の含有量は、製剤の種類、活性成分の種類などに応じて選択でき、例えば、製剤全体に対して0.0001～30%、好ましくは、0.001～10%程度の範囲から選択できる。

【0028】より具体的には、眼科用組成物において、各成分の含有量は、例えば、以下の通りである。

眼筋調節成分：例えば、0.0001～0.5%、好ましくは0.001～0.1%を含有させるとよい。

充血除去成分（血管収縮薬又は交感神経興奮薬）：例えば、0.0001～0.5%、好ましくは、0.0005～0.3%、さらに好ましくは0.001～0.1%
抗炎症薬成分または収斂薬成分：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.0001～5%

抗ヒスタミン薬成分または抗アレルギー薬成分：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～5%

抗菌薬または殺菌薬成分：例えば、0.001～10%、好ましくは、0.01～10%

ビタミン類：例えば、0.0001～2%、好ましくは、0.0001～1.0%、より好ましくは0.001～0.5%、特に好ましくは、0.01～0.1%

アミノ酸類：例えば、0.0001～10%、好ましくは0.001～3%
糖類：例えば、0.0001～5%、好ましくは0.001～5%、さらに好ましくは0.01～2%

局所麻酔薬成分：例えば、0.001～1%、好ましくは0.01～1%

多糖類又はその誘導体：例えば、0.0001～2%、好ましくは0.01～2%、さらに好ましくは0.01～1%

【0029】本発明の眼科用組成物は、発明の効果を損なわない範囲であれば、その形態は特に限定されず、種々の担体（水性担体、親水性担体、油性担体や、液状担体など）と組み合わせて製剤化でき、目的に応じて種々の形態、例えば、半固形剤、液剤などの様々な剤型で提供することができるが、澄明な液剤である場合に、本発明の効果が特に有用である。澄明な液剤では懸濁剤や

半固形剤に比較して、粘度が低下しやすいため、本発明の効果を利用することによって粘度の安定化を図る必要が高い。

【0030】本発明では、発明の効果を損なわない範囲であれば、必要に応じて、その用途や形態に応じて常法に従って様々な成分や添加物を任意に選択、または併用して使用することが可能である。例えば、半固形剤や液剤などの調製に一般的に使用される担体（水、水性溶媒、水性または油性基剤など）、増粘剤、界面活性剤、防腐剤、殺菌剤、抗菌剤、pH調節剤、等張化剤、無機塩類、キレート剤、緩衝剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、抗酸化剤、香料などの各種添加剤を挙げることができる。なかでも溶解補助剤は、本発明のキサンチン類の水性組成物または液剤中での溶解性を改善し、安定な水性組成物（液状、懸濁状、エマルジョン状、軟膏状、クリーム状等の形態をなす水性の組成物）または液剤とする場合に好適な配合成分である。このような溶解補助剤としては、例えば、安息香酸、クエン酸、アミノイソブタノール、タウリン及びその塩、界面活性剤、プロピレングリコールなどの多価アルコールなどが挙げられる。

【0031】以下に本発明の眼科用組成物に使用される代表的な成分を例示するが、これらの成分に限定されるものではない。

【0032】増粘剤：例えば、多糖類又はその誘導体（アラビアゴム、カラヤガム、キサンタンガム、キャロブガム、グアーガム、グアヤク脂、クインシード、ダルマンガム、トラガント、ベンゾインゴム、ローカストビーンガム、カゼイン、寒天、アルギン酸、デキストリン、デキストラン、カラギーナン、ゼラチン、コラーゲン、ペクチン、デンプン、ポリガラクトロン酸、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、エラスチン、ヘパリン、ヘパリノイド、ヘパリン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など）、セラミド、マクロゴール、ポリビニルメタクリレート、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミン、リボ核酸、デオキシリボ核酸など、及びその薬理学的に許容される塩類など

界面活性剤：例えば、アルキルジアミノエチルグリシンなどのグリシン型、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタインなどの酢酸ベタイン型、イミダゾリン型などの両性界面活性剤；POE(10)ラウリルエーテルリン酸ナトリウムなどのPOEアルキルエーテルリン酸及びその塩、ラウロイルメチルアラニンナトリウムなどのN-アシルアミノ酸塩、アルキルエーテルカルボン酸塩、N-ココイルメチルタウリンナトリウムなどのN-アシルタウリン塩、テトラデセンシルホン酸ナトリウムなどのシルホン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩、POE(3)ラウリルエーテル硫酸ナトリウムなどのPOEアルキルエーテル硫酸塩、 α -オレフィンスルホン酸

塩などの陰イオン界面活性剤；アルキルアミン塩、アルキル4級アンモニウム塩（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなど）、アルキルピリジニウム塩（塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウムなど）などの陽イオン界面活性剤などが挙げられる。なお、括弧内の数字は付加モル数を示す。

糖類：例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、リボース、リブローース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、マルトース、トレハロース、スクロース、セロビオース、ラクトース、プルラン、ラクツロース、ラフィノース、マルチトールなど、及びその薬理学的に許容される塩類など

【0033】防腐剤、殺菌剤又は抗菌剤：例えば、パラオキシ安息香酸エステル（パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなど）、アクリノール、塩化メチルロザニリン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、ポリヘキサメチレンピグアニド、アルキルポリアミノエチルグリシン、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、クロロブタノール、イソプロパノール、エタノール、フェノキシエタノール、リン酸ジルコニウムの銀、亜鉛、酸化亜鉛などの担持体、銀亜鉛アルミノケイ酸塩、チメロサル、デヒドロ酢酸、クロルキシレノール、クロロフェン、レゾルシン、チモール、ヒノキチオール、スルファミン、リゾチーム、ラクトフェリン、トリクロサン、8-ヒドロキシキノリン、ウンデシレン酸、カプリル酸、プロピオン酸、安息香酸、プロピオン酸、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸トリクロカルバン、ハロカルバン、チアベンダゾール、ポリミキシンB、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、ポリリジン、過酸化水素、塩化ポリドロニウム、Glokil（商品名例えばGlokil PQ、ローディア社製）、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロライド、ポリ[オキシエチレン（ジメチルイミノオ）エチレン-（ジメチルイミノオ）エチレンジクロリド]など、及びその薬理学的に許容される塩類など

pH調整剤：例えば、無機酸（塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸など）、有機酸（乳酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、プロピオン酸、酢酸、アスパラギン酸、イブシロン-アミノカプロン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸など）、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど）、有機塩基（モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパ

ノールアミン、トリイソプロパノールアミン、リジンなど)、ホウ砂、及びその薬理的に許容される塩類など等張化剤:例えば、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール、糖類(ブドウ糖、マンニトール、ソルビトールなど)など

無機塩類:例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、チオ硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど

キレート剤:例えば、エデト酸(エチレンジアミン四酢酸、EDTA)、エチレンジアミン二酢酸(EDDA)、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸(HEDETA)、N-(2-ヒドロキシエチル)イミノ二酢酸(HIDA)、クエン酸、酒石酸、リン酸類(ポリリン酸、ヘキサメタリン酸、メタリン酸)、コハク酸、トリヒドロキシメチルアミノメタン、ニトリロトリ酢酸、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジホスホン酸またはこれらの塩など

香料又は清涼化剤:例えば、メントール、カンフル、ボルネオール、グラニオール、ユーカリ油、ベルガモット油、ウイキョウ油、ハッカ油、ケイヒ油、ローズ油、ペパーミント油など。

【0034】本発明の眼科用組成物は、必要に応じて、生体に許容される範囲内の浸透圧に調整して用いる。浸透圧は、100~1200mOsm、好ましくは100~600mOsm、特に好ましくは150~400mOsm程度であり、生理食塩液に対する浸透圧比は、通常、0.3~4.1、好ましくは0.3~2.1、特に好ましくは0.5~1.4程度である。

【0035】本発明の眼科用組成物は、必要に応じて、生体に許適用可能な範囲内の浸透圧に調整して用いる。pHは、通常、pH4.0~10.0、好ましくは4.5~9.5、特に好ましくは5.0~9.0である。pHの調整は、緩衝剤、前記pH調整剤などを用いて行うことができる。ここで、緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤などが挙げられる。好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤及びクエン酸緩衝剤である。特に好ましい緩衝剤は、ホウ酸緩衝剤またはリン酸緩衝剤である。ホウ酸緩衝剤としては、ホウ酸、ホウ酸アルカリ金属塩、ホウ酸アルカリ土類金属塩などのホウ酸塩、ホウ酸とホウ酸塩との組み合わせが挙げられる。リン酸緩衝剤としては、リン酸、リン酸アルカリ金属塩、リン酸アルカリ土類金属塩などのリン酸塩、リン酸とリン酸塩との組み合わせが挙げられる。また、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤として、ホウ酸塩又はリン酸塩の水和物を用いてもよい。より具体的には、ホウ酸又はその塩(ホウ酸ナトリウム、テトラホウ酸カリウム、メタホ

ウ酸カリウムなど)、リン酸又はその塩(リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなど)、炭酸又はその塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなど)、クエン酸又はその塩(クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウムなど)が挙げられる。緩衝剤として、ホウ酸緩衝剤又はリン酸緩衝剤を用いる場合、本発明の眼科用組成物中におけるこれらの緩衝剤の濃度は、例えば、0.0001~10.0重量%程度である。

【0036】本発明の眼科用組成物は、公知の方法により製造できる。半固形剤、液剤は、基剤と各成分とを混合し、調製できる。さらに、必要により、ろ過滅菌処理工程や、容器への充填工程等を加えることができる。

【0037】また、本発明は、請求項1記載の式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の中から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有することによって、セルロース誘導体、ポリビニル化合物及びこれらの薬理的に許容される塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を含有する眼科用組成物の粘度を安定化する方法である。なお、含有するキサンチン類の種類、及び含有量等、セルロース誘導体、ポリビニル化合物及びこれらの薬理的に許容される群から選ばれる化合物の種類、含有量等は、本発明の眼科用組成物に関する前述の記載に従って行うことができる。

【0038】

【発明の効果】本発明では、セルロース誘導体やポリビニル化合物またはこれらの塩を含有する眼科用組成物において、キサンチン誘導体とともに含有することによって、組成物の粘度の低下を防止することができる。さらに、非イオン性界面活性剤、またはエデト酸もしくはその塩を含有することによって、粘度の変動が防止され、粘性が長期間安定的に保持された眼科用組成物を得ることができる。かかる眼科用組成物は、セルロース誘導体やポリビニル化合物またはこれらの塩が本来有している所望の効果が長期保存中に損なわれることなく発揮されることとなり、さらには、所望の使用感を長期的に安定して達成することができる。従って、このような効果を有する本発明の眼科用組成物は、点眼薬、洗眼薬、眼軟膏薬、コンタクトレンズ装着液、コンタクトレンズ用剤(洗浄液、保存液、殺菌液、マルチパーパスソリューション)として有用である。

【0039】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0040】実施例1~実施例59

下記表1~表12に示す処方配合成分を精製水に溶解させ全量を100mlとし、滅菌濾過して、点眼剤(または点眼薬)、洗眼剤(または洗眼薬)、コンタクトレンズ用液剤を調製した。

【0041】

【表1】

成分名	(g/100ml)				
	実施例1 点眼剤	実施例2 点眼剤	実施例3 点眼剤	実施例4 点眼剤	実施例5 点眼剤
塩酸ナファゾリン	-	-	-	-	0.003
メチル硫酸ネオスチグミン	-	-	-	-	0.005
アラントイン	-	-	-	-	0.20
マレイン酸クロルフェニラミン	-	-	-	-	0.03
L-アスパラギン酸カリウム	-	0.10	-	-	1.00
塩化カリウム	0.08	0.08	0.08	-	-
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
ポリビニルピロリドン	-	-	-	1.8	-
ヒドロキシエチルセルロース	0.150	0.150	-	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	-	-	0.2	-	0.2
ホウ酸	0.30	0.30	0.30	0.73	0.90
ホウ砂	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
l-メントール	0.005	0.001	0.005	0.010	0.050
d-カンフル	-	-	-	0.005	-
濃塩化ベンザルコニウム液50	-	-	-	0.01	-
アルキルポリアミノエチルグリ シン液 10w/v%	-	-	-	-	0.01
ソルビン酸カリウム	0.1	0.1	0.1	-	-
クロブタノール	-	-	-	-	0.15
ポリソルベート80	0.1	0.1	0.1	-	0.2
ボロクサマー407	-	-	-	0.1	-
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	7.5	7.5	7.5	7.2	5.2
粘度 (mPa・s)	3.5	3.5	4.6	7.5	4.6

【0042】

【表2】

表2

(g/100ml)

成分名	実施例6 点眼剤	実施例7 点眼剤	実施例8 点眼剤	実施例9 点眼剤	実施例10 点眼剤
塩酸テトラヒドロソリン	-	0.05	0.05	0.05	-
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	-	-	0.005
アラントイン	-	0.2	-	-	-
アズレンスルホン酸ナトリウム	-	-	-	0.02	-
マレイン酸クロルフェニラミン	0.003	0.030	0.030	0.030	0.020
フラビンアデニンジヌクレオチ ドナトリウム	-	-	-	-	0.05
シアノコバラミン	-	-	0.01	-	-
塩酸ピリドキシン	-	0.10	-	-	-
酢酸トコフェロール	0.050	-	-	-	-
L-アスパラギン酸カリウム	1.00	1.00	-	-	1.00
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	0.13	0.13	-
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.2	0.2	-	-	0.2
ホウ酸	0.80	0.90	0.80	1.80	1.80
ホウ砂	0.09	0.05	0.09	0.04	0.05
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
l-メントール	0.050	0.050	0.030	0.030	0.010
d-ボルネオール	-	-	-	-	0.010
濃塩化ベンザルコニウム液50	-	-	0.01	-	0.01
アルキルポリアミノエチルグリ シン液 10w/v%	0.01	0.01	-	0.01	-
クロロブタノール	0.15	0.15	-	-	-
ポリソルベート80	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	5.8	5.2	5.8	7.2	5.8
粘度 (mPa・s)	4.6	4.6	3.1	3.1	4.6

【0043】

【表3】

表3

(g/100ml)

成分名	実施例 11 点眼剤	実施例 12 点眼剤	実施例 13 点眼剤	実施例 14 点眼剤	実施例 15 点眼剤
メチル硫酸ネオスチグミン	-	0.005	0.005	0.005	0.005
アラントイン	-	0.1	0.1	0.1	0.1
グリチルリチン酸二カリウム	0.1	-	-	-	-
マレイン酸クロルフェニラミン	0.020	-	-	-	-
スルファメトキサゾールナトリ ウム	4.0	-	-	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.20	0.18	0.20	0.20	0.20
ホウ酸	-	1.80	1.80	1.80	1.80
ホウ砂	-	0.05	0.05	0.05	0.05
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
l-メントール	0.010	0.010	0.030	0.050	0.030
d-カンフル	-	-	-	-	0.030
d-ボルネオール	0.01	-	-	-	-
濃塩化ベンザルコニウム液50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	8.5	6.3	6.3	6.3	6.3
粘度 (mPa・s)	4.6	3.8	4.6	4.6	4.6

【0044】

【表4】

表4

(g/100ml)

成分名	実施例 16 点眼剤	実施例 17 洗眼剤	実施例 18 洗眼剤	実施例 19 点眼剤	実施例 20 点眼剤
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	-	-	0.005	0.005
イブシロン-アミノカプロン酸	-	-	-	-	-
アラントイン	0.1	-	-	0.1	0.1
グリチルリチン酸二カリウム	-	0.025	0.025	-	-
マレイン酸クロルフェニラミン	-	0.003	0.001	-	-
酢酸トコフェロール	-	-	-	-	-
L-アスパラギン酸カリウム	-	0.1	0.1	-	-
スルファメトキサゾールナトリウム	-	-	-	-	-
塩化カリウム	-	-	-	-	-
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.20	0.20	0.20	0.25	0.35
ホウ酸	1.80	1.70	1.70	1.80	1.80
ホウ砂	0.05	0.10	0.10	0.05	0.05
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
l-メントール	0.020	0.005	0.006	0.005	0.005
d-カンフル	0.020	-	0.006	-	-
d-ボルネオール	0.020	-	0.003	-	-
濃塩化ベンザルコニウム液5.0	0.01	0.004	0.004	0.01	0.01
アルキルポリアミノエチルグリ シン液 1.0w/v%	-	-	-	-	-
エデト酸ナトリウム	-	-	-	-	-
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ボロクサマー407	-	-	-	-	-
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
粘度 (mPa・s)	4.6	6.1	10.2	6.1	10.2

【0045】

【表5】

表5

(g/100ml)

成分名	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25
	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤
イブシロン-アミノカプロン酸	1.0	-	-	-	-
グリチルリチン酸二カリウム	-	0.1	-	-	-
マレイン酸クロルフェニラミン	0.01	-	0.03	-	-
塩酸ピリドキシン	0.1	0.1	-	-	-
L-アスパラギン酸カリウム	0.2	0.2	1.0	-	-
アミノエチルスルホン酸	0.1	-	-	-	-
コンドロイチン硫酸ナトリウム	-	0.5	0.1	-	-
ヒアルロン酸ナトリウム	-	0.050	0.025	-	-
塩化カリウム	0.08	-	0.05	0.10	0.05
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	-	0.03
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.20	0.10	0.25	0.20	-
ホウ酸	0.80	1.00	0.80	0.50	1.00
ホウ砂	0.10	0.20	0.15	0.02	0.15
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
l-メントール	0.005	0.010	-	-	0.002
d-カンフル	0.002	0.001	-	-	0.001
d-ボルネオール	-	0.001	-	-	0.001
アルキルポリアミノエチルグリシ ン液 10w/v%	0.01	-	-	-	-
塩酸ポリヘキサメチレンピグアニ ド	-	-	-	-	0.0001
ソルビン酸カリウム	-	0.1	0.1	0.1	-
エデト酸ナトリウム	0.050	0.005	0.100	0.003	0.050
無水カフェイン	0.1	0.5	0.3	0.3	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.10	-	-	0.10	0.05
ポリソルベート80	0.10	0.20	0.05	-	-
ポロキサマー407	-	-	0.05	0.10	0.05
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	7.4	7.2	7.4	7.2	7.4

【0046】

30 【表6】

表6

(g/100ml)

成分名	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30
	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤	CL用点 眼剤	CL用洗 眼剤
グリチルリチン酸二カリウム	-	-	0.1	-	-
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.1	-	0.1	0.5	-
ヒアルロン酸ナトリウム	-	-	0.025	-	0.025
塩化カリウム	0.05	0.10	0.05	0.10	0.15
塩化カルシウム	-	-	-	-	-
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
リン酸水素ナトリウム	-	0.20	0.20	-	-
リン酸二水素ナトリウム	-	0.05	0.05	-	-
ポリビニルアルコール	-	-	1.00	-	-
ポリビニルピロリドン	-	0.10	-	0.05	-
ヒドロキシエチルセルロース	0.03	-	0.03	-	0.07
ホウ酸	1.00	-	-	1.00	0.30
ホウ砂	0.15	-	-	0.15	0.02
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
l-メントール	0.001	-	-	-	0.002
d-カンフル	-	0.002	-	-	-
d-ボルネオール	-	0.002	-	-	0.001
ソルビン酸カリウム	0.1	-	0.1	0.1	0.1
グルコン酸クロルヘキシジン液 2.0w/v%	-	0.005	-	-	-
エデト酸ナトリウム	0.050	0.010	0.010	0.010	0.003
無水カフェイン	0.3	1.0	0.3	1.0	0.2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.05	-	0.50	0.03	0.05
ポリソルベート80	-	0.05	0.50	0.03	-
ボロキサマー407	0.05	0.05	0.05	0.03	0.05
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	7.2	7.4	7.2	7.4	7.2

【0047】

【表7】

表7

(g/100ml)

成分名	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34	実施例 35
	CL用洗 眼剤	CL用洗 眼剤	CL用剤	CL用剤	CL用剤
グリチルリチン酸二カリウム	0.025	-	-	0.025	-
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.05	-	0.05	-	0.05
ヒアルロン酸ナトリウム	-	-	-	-	0.025
塩化カリウム	0.10	0.10	0.10	0.05	-
塩化カルシウム	0.05	-	-	-	-
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
炭酸水素ナトリウム	0.05	-	-	-	-
リン酸水素ナトリウム	-	-	0.20	-	-
リン酸二水素ナトリウム	-	-	0.05	-	-
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	-	0.04
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.10	0.10	0.05	0.05	-
グリセリン	-	-	0.1	-	-
ホウ酸	1.00	0.50	-	1.00	0.50
ホウ砂	0.15	0.05	-	0.20	0.10
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
1-メントール	-	0.005	0.002	-	-
塩酸ポリヘキサメチレンピグ アニド	-	0.00005	0.00010	-	-
ソルビン酸カリウム	0.1	-	-	0.1	-
エデト酸ナトリウム	0.003	0.010	-	0.050	0.050
無水カフェイン	0.2	0.8	0.5	0.5	0.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマ シ油60	0.05	-	-	-	0.05
ポリソルベート80	-	0.10	0.01	-	-
ポロキサマー407	0.05	-	0.10	0.10	0.05
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	7.4	7.2	7.4	7.4	7.2

【0048】

【表8】

表8

(g/100ml)

成分名	実施例 35	実施例 36	実施例 37	実施例 38	実施例 39
	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤
L-アスパラギン酸カリウム	-	0.1	-	0.1	-
アミノエチルスルホン酸	-	-	-	-	0.1
塩化カリウム	0.08	0.08	0.08	-	-
ポリビニルピロリドン	-	-	-	1.8	2.5
ヒドロキシエチルセルロース	0.15	0.15	-	-	-
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	-	-	0.2	-	-
ホウ酸	0.300	0.300	0.300	0.730	0.730
ホウ砂	0.035	0.035	0.035	0.050	0.050
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0
1-メントール	-	0.001	0.005	0.010	0.010
d-カンフル	-	-	-	0.005	0.005
d-ボルネオール	0.003	0.003	-	0.003	-
濃塩化ベンザルコニウム液50	-	-	-	0.01	0.01
ソルビン酸カリウム	0.1	0.1	0.1	-	-
エデト酸ナトリウム	-	0.005	0.005	0.005	0.005
ポリソルベート80	-	0.1	0.1	-	-
ポロキサマー407	-	-	-	0.1	0.1
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	7.5	7.5	7.5	7.0	7.0
粘度 (mPa・s)	2.79	3.06	3.82	7.13	9.73

【0049】

【表9】

成分名	(g/100ml)				
	実施例 40	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
塩酸テトラヒドロソリン	—	—	0.05	0.05	0.05
塩酸ナファゾリン	0.003	—	—	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	0.005	—	—
アラントイン	0.2	—	0.2	—	—
アズレンスルホン酸ナトリウム	—	—	—	—	0.02
マレイン酸クロルフェニラミン	0.030	0.003	0.030	0.030	0.030
シアノコバラミン	—	—	—	0.01	—
塩酸ピリドキシン	—	—	0.1	—	—
酢酸トコフェロール	—	0.05	—	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	1.0	1.0	1.0	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	0.13	0.13
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.2	0.2	0.2	—	—
ホウ酸	0.900	0.800	0.900	0.800	1.800
ホウ砂	0.045	0.090	0.045	0.090	0.035
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	0.1	0.5	1.0	0.1	0.5
l-メントール	0.050	0.050	0.050	0.030	0.030
d-カンフル	0.002	—	0.001	—	—
d-ボルネオール	—	0.001	0.002	—	0.002
濃塩化ベンザルコニウム液50	—	—	—	0.01	—
アルキルポリアミノエチルグリシ ン液 10w/v%	0.01	0.01	0.01	—	0.01
クロロブタノール	0.15	0.15	0.15	—	—
エデト酸ナトリウム	—	0.005	0.005	—	0.005
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	6.0	7.5	5.5	5.8	7.0
粘度 (mPa・s)	4.20	4.13	4.74	2.66	2.70

【0050】

【表10】

31

32

表10

(g/100ml)

成分名	実施例 45	実施例 46	実施例 47	実施例 48	実施例 49
	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	0.005	—	0.005
アラントイン	—	—	—	—	0.1
アズレンスルホン酸ナトリウム	0.02	0.02	—	—	—
グリチルリチン酸二カリウム	—	0.1	—	0.1	—
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03	0.03	0.02	0.02	—
フラビンアデニンジヌクレオチドナ トリウム	—	—	0.05	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	—	—	1.0	—	—
スルファメトキサゾールナトリウム	—	—	—	4.0	—
ヒドロキシエチルセルロース	0.5	0.7	—	—	—
ヒドロキシプロピルメチルセルロー ス	—	—	0.2	0.2	0.2
ホウ酸	1.800	1.800	1.800	—	1.800
ホウ砂	0.035	0.035	0.050	—	0.050
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	1.0	1.0	0.5	1.0	0.5
l-メントール	0.030	—	0.010	0.010	0.010
d-カンフル	—	0.050	—	—	0.001
d-ボルネオール	—	—	0.010	0.010	—
濃塩化ベンザルコニウム液50	—	—	0.010	0.010	0.010
アルキルポリアミノエチルグリシン 液 10w/v%	0.01	0.01	—	—	—
クロロブタノール	—	—	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.005	0.005	—	0.005	—
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	6.8	8.0	6.0	8.5	6.0
粘度 (mPa・s)	9.82	13.60	4.51	4.62	4.15

【0051】

30 【表11】

40

50

表11

(g/100ml)

成分名	実施例 50	実施例 51	実施例 52	実施例 53	実施例 54
	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤	点眼剤
塩酸テトラヒドロゾリン	0.05	—	—	0.05	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
アラントイン	0.1	0.1	0.1	0.1	—
マレイン酸クロルフェニラミン	—	—	—	—	0.02
塩酸ピリドキシン	—	—	0.1	0.1	0.1
L-アスパラギン酸カリウム	—	1.0	1.0	1.0	1.0
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.20	0.20	0.20	0.20	0.25
ホウ酸	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
ホウ砂	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	1.0	0.1	0.5	1.0	0.1
l-メントール	0.030	0.050	0.030	0.020	0.005
d-カンフル	—	—	0.030	0.020	—
d-ボルネオール	—	—	—	0.020	—
濃塩化ベンザルコニウム液50	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
エデト酸ナトリウム	0.005	0.005	—	0.005	0.005
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	6.0	6.3	6.3	6.3	6.3
粘度 (mPa・s)	4.13	4.75	4.74	7.78	6.28

【0052】

【表12】

表12

(g/100ml)

成分名	実施例 55	実施例 56	実施例 57	実施例 58	実施例 59
	点眼剤	点眼剤	洗眼剤	洗眼剤	洗眼剤
塩酸テトラヒドロソリン	0.05	0.05	—	—	—
メチル硫酸ネオスチグミン	0.005	0.005	—	—	—
アラントイン	0.1	—	—	—	—
グリチルリチン酸二カリウム	—	0.100	0.025	0.025	0.025
マレイン酸クロルフェニラミン	0.020	—	0.003	0.003	0.001
塩酸ピリドキシン	0.1	—	—	—	—
L-アスパラギン酸カリウム	1.0	—	0.1	0.1	0.1
アミノエチルスルホン酸	—	—	—	0.1	—
ヒドロキシエチルセルロース	—	—	—	0.15	—
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース	0.35	0.50	0.20	—	0.20
ホウ酸	1.80	1.80	1.70	1.70	1.70
ホウ砂	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
塩化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
無水カフェイン	0.5	1.0	0.1	0.5	1.0
l-メントール	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006
d-カンフル	—	—	—	—	0.006
d-ボルネオール	—	—	—	—	0.003
濃塩化ベンザルコニウム液50	0.01	0.01	—	—	—
エデト酸ナトリウム	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
ポリソルベート80	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	6.3	6.3	6.5	6.5	6.5
粘度 (mPa・s)	9.61	15.10	4.20	3.03	4.13

【0053】

【試験例】粘度安定性試験

表13に示す処方の各実施例、各比較例のそれぞれを透
明ガラスアンプルに10mLずつ充填閉塞し、粘度を測定
した。これらのガラスアンプル充填品に、D65蛍光ラ
ンプを光源として、25℃、5000luxの光を継続し
て照射し（光安定性試験装置Light-Tron LT-120 D3CJ
型、ナガノ科学社製）、総照射量102,000lux・hr、635、
000lux・hr、及び1,200,000lux・hrの光に曝光し、光曝
光後の粘度を測定した。光曝光前と曝光後における粘度
の比から、粘度残存率を算出（曝光後の粘度／曝光前の
粘度×100（%））した。他方、熱による各実施例、
各比較例の粘度低下を測定するために、表13に示す処
方の各実施例、各試験例のそれぞれを透明ガラスアンプ
ルに10mLずつ充填閉塞し、粘度を測定したガラスアンプ
ル充填品を、70℃の恒温槽（ナガノ科学機械製作所
CH 20-11M）に2週間放置した。2週間放置後に粘度を
測定し、光に曝光したガラスアンプル充填品と同様にし
て、粘度残存率を算出した。

【0054】実施例及び比較例の調整方法

各実施例及び試験例の調製は、表13に示す処方に従つ
た。具体的には、実施例61の調製方法を示す。5.0
gのポリビニルピロリドンK90を100mLの精製水

中に攪拌溶解し、ポリビニルピロリドンK90が溶解
した後、0.4gのボロクサマー407及び無水カフェ
イン2.0gを加えて溶解し、精製水を加えて200m
Lとした。粘度を測定した後、ガラスアンプルに100
mLずつ充填した。比較例2は、無水カフェインを添加
しないこと以外同様にして調製した。さらに、実施例6
0、実施例62～70、比較例1、比較例3～6も、実
施例61及び比較例2に従い、調製を行った。

【0055】粘度の測定方法

粘度測定方法は円すいー平板形回転粘度計を用いる方法
（第十四改正日本薬局法に記載の、一般試験法、45.粘
度測定法、第2法回転粘度計法、「(3)円すいー平板形
回転粘度計」の項に記載の方法）に従った。具体的
には、市販の円すいー平板形回転粘度計と適宜選択され
たロータを用いて測定した。なお、粘度の測定におい
ては、市販の粘度計、例えば、E型粘度計【トキメック
（TOKIMEC）製、東機産業（日本）から販売）、シ
ンクロレトリックPC型（ブルックフィールド、
米）、フェランティシャーリー（フェランティ、英）、ロ
ートビスコR（ハーケ、独）、IGK ハイシャーレオメ
ーター（石田技研、日本）、島津レオメーターR（島津製
作所、日本）、ワイセンベルグレオゴニオメーター（サン
ガモ、英）、メカニカルスペクトロメーター（レオメトリ

ックス、米)等を利用できる。そして、これらの市販の粘度計とローターを適宜選択し、被検試料測定毎にJIS Z8809により規定されている石油系の炭化水素油（ニュートン流体）を校正用標準液として適宜調整することにより、25℃における粘度を測定することができる。

円すい-平板形回転粘度計による測定

具体的には、図1に示すように、円すい1と平板2との間の角度 α の隙間に試料を入れ、円すい1又は平板2を一定の角速度 ω 若しくはトルクTで回転させ、定常状態に達したときの平板2又は円すい1が受けるトルク若しくは角速度を測定し、試料の粘度 η を次式により算出することによって粘度を測定した。

$$\eta = 100 \times (3\alpha / 2\pi R^3) \cdot (T / \omega)$$

η : 試料の粘度 (mPa・s) (Pa・s = 10^3 mPa・s)

α : 平板2と円すい1がなす角度 (rad)

π : 円周率

R : 円すい1の半径 (cm)

T : 平板2又は円すい1面に作用するトルク (10^{-7} N・m)

ω : 角速度 (rad/s)

【0056】各比較例、各実施例の粘度は、E型粘度計の1種であるTVE-20L形粘度計コーンプレートタイプ（トキメック(TOKIMEC)製、東機産業（日本））を用いて測定した。

測定条件：TVE-20L形粘度計コーンプレートタイプに付属の標準コーンロータ（図1における円すい1に相当）

（ $\alpha = 1^\circ 34'$ 、半径(R) = 2.4cm）をフルスケール・トルク 67.37×10^{-6} Nmのスプリングを介してモータで回転させる。測定時、粘度計は回転軸が水平面に対して垂直になるように設置する。被検試料1mlをコーンロータの所定の位置（プレート、図1における平板2に相当）に載置し、温度が25.0℃になるまで放置する。次いで、装置を被検試料の粘度に応じた回転数で回転させ、

4分後に、表示された粘度を読み取る。高精度の測定結果を得るために、被検試料測定前に、JIS Z 8809により規定されている石油系の炭化水素油（ニュートン流体）を校正用標準液として用い、測定値が標準液の粘度に一致するように調整する。なお、TVE-20L形粘度計コーンプレートタイプ以外の市販の機種を用い、上記と同様にコーンロータを選択して実施し、適宜校正することにより、同等の結果を得ることもできる。

使用ローター：標準ローター（ $1^\circ 34'$ 、R=24mm）

回転数 : 20 rpm

試料量 : 1 ml

測定温度 : 25℃

時間 : 4分間の粘度を測定値とした。

【0057】試験結果

表13に記載された比較例および実施例を、光または70℃の環境下で保存した後に粘度残存率を算出した結果は、表13に示す。ポリビニルピロリドンK90、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを添加した組成物は、光または熱により粘度が低下するが、無水カフェインを含有することによって、その粘度低下が抑制されることが示された。また、無水カフェインとともに、非イオン性界面活性剤またはエデト酸ナトリウムを含有した実施例では、粘度の低下が顕著に抑制され粘度残存率が改善されることが示され、製剤設計に際して設定した所望の粘度が長期にわたり安定的に保持されており、眼科用組成物としてより優れていることが確認された。さらに、このような粘度安定性改善効果は、非イオン性界面活性剤とエデト酸ナトリウムをともに含有することによってさらに顕著に改善されることが確認された。

【0058】

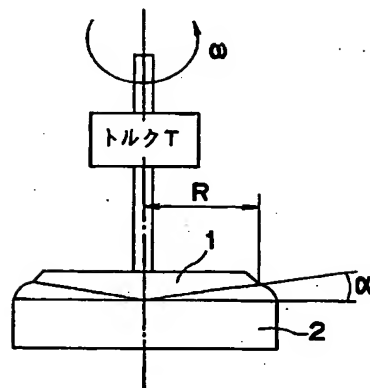
【表13】

成分名 (g/100ml)	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	実施例 60	実施例 61	実施例 62	実施例 63	実施例 64	実施例 65	実施例 66	実施例 67	実施例 68	実施例 69	実施例 70
ポリビニルピロリドン K90(*1)	2.5	2.5	2.5	2.5	-	-	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	-	-	-	-	-
ヒドロキシエチルセル ローズ(*2)	-	-	-	-	0.3	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3	-	-
ヒドロキシアクリルメチ ルセルローズ(*3)	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3
ポクサマー407	-	0.1	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリソルベート80	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-	0.1	-	0.1	-
エデト酸ナトリウム	-	-	-	0.005	-	-	-	-	-	0.005	0.005	0.005	-	-	0.005	-	0.005
無水カフェイン	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH(20℃)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
粘度(mPa・s)	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0	7.9	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0	6.0	6.0	7.9	7.9
粘着残存率(%)	88.6	88.3	87.6	87.8	97.2	99.6	91.1	93.2	93.9	95.6	96.2	97.9	98.7	98.8	99.2	99.8	100
635,000(1x・hr)後	75.6	76	76.2	75.8	94.8	96.4	83.8	85.6	87.5	88.9	90.6	92.6	96.2	97.8	98.2	98.6	99
1,200,000(1x・hr)後	55.1	56.9	55.9	54.7	85.6	92	71.9	75.8	78.2	80.6	83.9	85.1	90.8	94.5	95.6	96.3	97.8
7.0℃、1.4日間後	47.1	48.5	48	48.7	77	63.7	73.1	78.6	79.6	82.3	84.5	86.5	85.6	88.5	89	72.5	76.3

(※1) コリドンK90 BASF社
(※2) フジケミHEC^R CF-V 富士ケミカル株式会社
(※3) メトロゾス^R 65SH-4000 信越化学株式会社

【図1】試験例において用いた円すい—平板形回転粘度計による測定の方法を示す図である。

【図 1】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD07Q
DD51Q DD60Q
4C086 AA01 AA02 EA20 FA03-MA02
MA03 MA05 MA17 MA58 NA03
ZA33